

ВЛИЯНИЕ ТИРОНА НА МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ТОНУСА СОСУДОВ СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОЛИМИКРОБНОМ СЕПСИСЕ

Беляева Л.Е., Цвирко И.А., Шебеко В.И., Солодков А.П.
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

Введение. Активные формы кислорода (АФК) играют важнейшую роль в механизмах развития сосудистой гипореактивности к действию сосудосуживающих веществ при сепсисе [4]. В то же время, роль активных форм кислорода в механизмах нарушения тонуса сосудов сердца при сепсисе изучены недостаточно.

Цель. Изучить характер нарушения тонуса сосудов сердца при экспериментальном полимикробном сепсисе в условиях применения скавенджера супероксид-радикала тирона

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 86 крысах-самках линии Вистар массой 200-250 граммов, распределенных по группам (1) – контрольная; (2) – полимикробный сепсис. Для его моделирования использовали метод «Cecal Ligature Punctuation» (CLP)

Изменения, возникающие в организме животных при этой экспериментальной модели сепсиса, в наибольшей степени соответствуют таковым, наблюдающимся у пациентов при сепсисе [3]. У наркотизированных нембуталом крыс через разрез в передней брюшной стенке извлекали слепую кишку, накладывали на нее лигатуру ниже илеоцекального угла и дважды пунктировали ее. Затем рану ушивали и наблюдали за крысами в течение 24 часов. Непосредственно перед извлечением сердца измеряли среднее артериальное давление (САД) в левой сонной артерии и регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Изучали сократительный ответ препарата кольца аорты крыс на действие простагландина $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) в условиях (а) интактной NO-синтазы; (б) при ее ингибировании L-NAME (60мМ/л); (в) в условиях ингибирования NO-синтазы и блокады циклооксигеназы индометацином (10^{-6} М); (г) при добавлении в перфузионный раствор скавенджера супероксид-аниона тирона (10мМ/л) и (д) при совместном использовании L-NAME, индометацина и тирона. Характер сократительного ответа препарата кольца аорты у крыс опытной группы изучали в течение ранней (спустя 8 часов после операции) и поздней (спустя 24 часа после операции) фаз полимикробного сепсиса. Также исследовали выраженность эндотелийзависимого (в ответ на возрастающие концентрации ацетилхолина) расслабления препарата кольца аорты, предсокращенного $PGF_{2\alpha}$ в интактных условиях и в условиях предварительного использования тирона. Цифровой материал обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента. Достоверными считали результаты при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение. В позднюю фазу сепсиса (через 24 часа после пунктирования слепой кишки) у крыс САД снижалось до 66.2 ± 2.7 мм рт. ст. против 119.6 ± 2.4 мм рт. ст. в контроле, а ЧСС возрастала до 266.0 ± 12.0 в минуту против 209.0 ± 5.3 в контроле. В течение ранней фазы сепсиса гемодинамические показатели изменялись в меньшей степени: САД составляло 89.6 ± 6.8 мм рт. ст., а

ЧСС – $224,0 \pm 8,0$. В течение 8 часов после пунктирования слепой кишки смертность крыс составляла около 1%, тогда как в течение 24 часов погибало 35% крыс. Ранее было показано, что эта модель полимикробного сепсиса сопровождается выраженным приростом содержания продуктов деградации NO – нитратов/нитритов в сыворотке крови и увеличением концентрации малонового диальдегида в ткани сердца [1]. Эти данные косвенно свидетельствуют о важной роли активных форм кислорода и азота в механизмах развития выраженной артериальной гипотензии при полимикробном сепсисе у крыс.

Сократительный ответ препарата кольца аорты в ответ на действие $\text{PGF}_{2\alpha}$ в ранней и поздней фазах полимикробного сепсиса был снижен на 26 и 51%, соответственно, по сравнению с контролем. Устранение влияния на клетки препарата кольца аорты супероксидного радикала посредством добавления в перфузионный раствор тирона сопровождалось ослаблением сократительного ответа препарата кольца аорты на $\text{PGF}_{2\alpha}$ как в контроле, так и в опыте. Причем, наибольший процент снижения сократительного ответа (37%, по сравнению с результатами, полученными без использования тирона), отмечался в течение поздней фазы полимикробного сепсиса. Эти данные могут свидетельствовать о повышении продукции супероксидного радикала в клетках аорты в течение поздней фазы полимикробного сепсиса и о важности участия супероксидного радикала и образующихся из него активных форм кислорода в механизмах поддержания тонуса сосудов сердца как в физиологических условиях, так и при сепсисе.

При ингибировании NO-синтазы сократительный ответ препарата кольца аорты на действие $\text{PGF}_{2\alpha}$ существенно возрастал в контроле и в раннюю фазу сепсиса – в 1,7 раза, а в позднюю фазу сепсиса – только в 1,3 раза, по сравнению с исходными значениями. Примерно такая же выраженность сократительного ответа препарата кольца аорты на действие $\text{PGF}_{2\alpha}$ наблюдалась и при сочетанном ингибировании NO-синтазы и циклооксигеназы. Интересно, что добавление тирона в перфузионный раствор на фоне сочетанного ингибирования NO-синтазы и циклооксигеназы не приводило к достоверному изменению напряжения, развиваемого препаратом кольца аорты в ответ на действие $\text{PGF}_{2\alpha}$ в контроле. При этом в ранней и поздней фазах сепсиса это напряжение уменьшалось в 1,8 и 1,9 раза, соответственно, по сравнению с данными, полученными в этих же экспериментальных группах без использования индометацина.

При изучении характера эндотелийзависимого расслабления кольца аорты в ответ на введение возрастающих концентраций ацетилхолина было установлено, что при полимикробном сепсисе, продолжающемся как 8 часов, так и 24 часа, его выраженность была значительно ниже, чем в контроле, в среднем на 33 и 47%, соответственно. Предварительное добавление в перфузионный раствор тирона сопровождалось снижением выраженности эндотелийзависимого расслабления кольца аорты в контроле и после 8-часового полимикробного сепсиса, в то время как после 24-часового сепсиса существенного изменения выраженности эндотелийзависимого расслабления выявлено не было.

Выводы. В физиологических условиях супероксидный радикал играет важную роль в механизмах регуляции тонуса сосудов сердца: экспериментальный полимикробный сепсис характеризуется повышением продукции в сосудах сердца супероксидного радикала и оксида азота, которые играют важнейшую роль в механизмах нарушения тонуса сосудов сердца в этих условиях.

Литература:

1. Сравнительная характеристика нарушений эндотелийзависимой регуляции тонуса сосудов сердца при экспериментальном геморрагическом и септическом шоке / Л.Е. Беляева [и др]. // Дисфункция эндотелия: эксперим. и клин. исслед.: тр. V международ. науч.-практ. конф. – Витебск, 2008 – С. 54-57
2. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury / K. Doi, [et al.] // J. Clin. Invest. -2009. – Vol. – 119 – P. 2868-2878
3. Fernandez, D. Nitric oxide and vascular reactivity in sepsis / D. Fernandez, J. Assreuy // Shock. – 2008. – Vol. 30. – Suppl. 1. – P. 10-13